DAS VERHALTEN EINIGER WICHTIGER BAKTERIENARTEN GEGENÜBER NITROFURANEN

Hella Tiedtke

1967

AUS DEM MAX v. PETTENKOFER-INSTITUT
FÜR HYGIENE UND MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Vorstand: Professor Dr. Dr. H. Eyer

DAS VERHALTEN EINIGER WICHTIGER BAKTERIENARTEN GEGENÜBER NITROFURANEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hella Tiedtke

aus Düsseldorf

München 1967

G. Bauknecht, Dissertations-Druckerei, 8 München 8, Zeppelinstr. 79, Tel. 458195

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. G. LINZENMEIER
Korreferent:	Professor Dr. H. EYER
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 4.4.1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
A.	EINLEITUNG	5
	Begründung und Aufgabe der Arbeit	
B.	NITROFURANDERIVATE UND IHRE WIRKUNG	5
C.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	8
	I. Material und Methodik	8
	II. Ergebnisse	8
D.	DISKUSSION	25
E.	ZUSAMMENFASSUNG	29
F.	LITERATURVERZEICHNIS	30

A. EINLEITUNG

Von den klinisch anwendbaren antimikrobiell wirksamen Mitteln haben Sulfonamide und Antibiotika die weitaus größte Beachtung und Verwendung in der Medizin gefunden. (32) Der Widerhaken der Antibiose ist die Resistenzbefähigung, die einigen ursprünglich empfindlichen Bakterienarten unter dem Einfluß antibiotischer Mittel zu eigen ist. (15) Da die Suche nach neuen antibiotisch wirksamen Substanzen keine entscheidende Abhilfe zu bringen vermochte, sind in der letzten Zeit eine Reihe weiterer antimikrobiell wirksamer Chemotherapeutika entwickelt worden, zu welchen u. a. die Gruppe der Nitrofurane gehört. (25, 32) Über die Möglichkeit einer ähnlichen Resistenzentwicklung, wie sie bei den Antibiotika vorkommt, ist nur wenig veröffentlicht worden.

B. NITROFURANDERIVATE UND IHRE WIRKUNG

Zahlreiche chemotherapeutische Substanzen, auch Antibiotika, gestatten dank ihrer engen chemischen Verwandtschaft und des gleichen Wirkungsmechanismus, daß das Ergebnis der Resistenzbestimmung eines einzigen typischen Vertreters für alle Derivate gültig ist. Bei den Nitrofuranderivaten ist die Testung e i n e s Derivates für a l l e nicht zulässig, da deren Indikation nicht nur für bestimmte Infektionen gilt, sondern auch Wirkungsunterschiede der einzelnen Derivate vorliegen. (17)

Als Ausgangspunkt für die Darstellung der Nitrofurane kann das Furfural angesehen werden, welches zum ersten Male im Jahre 1832 von DÖBEREINER(5) als zufällig gefundenes Nebenprodukt bei der Zuckerdestillation beschrieben wurde (32). Furfural entsteht durch Dehydrierung von Pentosen, die ihrerseits als Bestandteile der in der Natur vorkommenden komplexen Polysaccharide der Pentosane bekannt sind, welche z. B. in den pflanzlichen Substanzen von Mais- und Hafersamenkörnerhüllen vorkommen. Die Nitrierung der Furane wurde 1901 von MARQUIS (20), die des Furfurals 1930 von GILMAN und WRIGHT (8) beschrieben. (32) Die den nitrierten Furanen zukommende besondere antibakterielle Wirkung wurde in den Jahren des 2. Weltkrieges insbesondere von DODD und STILLMAN (4), deren Ergebnisse im Jahre 1944 veröffentlicht wurden, systematisch untersucht. Das erste auf Grund der Arbeiten von DODD und STILLMAN in die Therapie eingeführte Nitrofuran war das 5-Nitro-2-furaldehyd-semicarbazon, welches unter dem Namen Furacin von den Eaton Laboratories in den Handel gebracht wurde (32).

Das Furacin ist ein zitronengelbes, geruchloses, bitter schmeckende kristallines Pulver, das gegen gespannten Dampf von 120 °C stabil ist und erst bei 240 °C unter Zersetzung schmilzt. Furacin ist fast unlöslich in Wasser, Äth und Chloroform, deutlich besser in Äthanol und Azeton, gut löslich z. B. in Po lyglykolen und Dimethylformamid (1). Für die Anwesenheit des Furacin ist vo wesentlicher Bedeutung seine relativ geringe Resorbierbarkeit und die Tatsache daß von dem wenigen resorbierten, im Blutstrome befindlichen Furacin etwa 2/3 an die Blutzellen gebunden werden und damit für einen allgemeinen anti-bakteriellen Effekt nicht zur Auswirkung kommen. Dagegen lassen sich mit Furacin auf Wunden lokal hohe Konzentrationen erreichen, die die Entwicklun und Vermehrung nahezu aller sich dort ansiedelnden grampositiven und gram-negativen Erreger unterdrücken. So ist Furacin ein gutes Chemotherapeutikum bei primär oder sekundär infizierten Wunden, Brandwunden, Wunden nach In-zision eines Panaritiums, Furunkels, Karbunkels, Abszesses, per secundam hei lender Operationswunden, Ulcera crurum, Dekubitalgeschwüren und Hautnekro sen. (3, 9, 23). In der Dermatologie eignen sich besonders die oberflächliche bakteriellen Infektionen, wie Impetigo contagiosa, Folliculitis, Sekundärinfek tionen auf Ekzemen und Dermatomykosen zur lokalen Furacin-Therapie (7). Bei Augenerkrankungen wie Hornhautverletzungen und -geschwüren, sowie eit gen Conjunctivitiden und bei Ohrenerkrankungen wie Otitis media und die infi zierten Erkrankungen des äußeren Gehörganges wird diese Therapie ebenfalls mit Erfolg angewendet (6, 14, 26).

In der Zahnheilkunde beschreibt BERGER eine gute Wirkung des Furacins auf den Schleimhautoberflächen (1, 2).

Mit Furadantin, N-(5-Nitro-2-furfuryliden)-1-amino-hydantoin, (wissenschaftl. Bezeichnung: Nitrofurantoin) lassen sich bei Anwendung verträg licher Dosen keine antibakteriell wirksamen Blut- oder Gewebsspiegel erziele Die Konzentration des Wirkstoffes im Serum ist bei Anwendung therapeutische Dosen so niedrig, daß sich dieser nicht einmal nachweisen läßt. (25) Dagegen wird es im Blut und Gewebe nur zum Teil abgebaut bzw. verändert und in Me gen von 30 - 50 % der zugeführten Dosis im Harn wieder ausgeschieden, wobe Konzentrationen bis zu 200 Gamma/ml erreicht werden können (25, 32). KÄH LER (12) stellte durch die spektrometrisch durchgeführte Bestimmung des Blut-spiegels im Gegensatz zu dem erreichbaren Harnspiegel lediglich einen Höchs wert von 0,564 mg % 2 Stunden nach der Einnahme von 600 mg Nitrofurantoin fest, also extrem niedrige und bakteriostatisch völlig unbedeutende Werte. Da aus läßt sich die wichtige Tatsache ableiten, daß das Präparat für die Behand-lung solcher Harninfekte nicht in Frage kommt, für die ein angemessener Blut

spiegel eine notwendige Voraussetzung darstellt (eitrige Pyelonephritiden, Prostatitis, periurethrale Abszesse, paranephritische Abszesse und dgl.), während es auf Grund seiner guten bakteriostatischen Eigenschaften beim einfachen wie komplizierten Hohlwegsinfekt, möglichst nach vorheriger Beseitigung von Behinderungen des Harntransportes (z.B. Urethralstrikturen, Prostatahypertrophie, aberrierende Gefäße, Steine usw.) mit Aussicht auf Erfolg angewendet werden darf (10, 12, 25). Übereinstimmend findet man in der Literatur für fast alle Keimarten, die bei Harnwegsinfektionen vorkommen, gegenüber Furadantin eine große Empfindlichkeit. So sind im allgemeinen Staph. aureus, Enterokokken und Colibakterien empfindlich, Klebsiella-Aerobacter-Gruppe, Proteus und Alkaligenes faecalis zeigen wechselndes Verhalten, während Pyocyaneusbakterien resistent sind (12, 13, 17, 18, 25, 28, 30). KÄHLER schreibt, die Entwicklung einer Resistenz der vorher empfindlichen Keime unter Furadantin sei von MINTZER und Mitarbeiter bereits experimentell ausgeschlossen und auch klinisch nicht beobachtet worden (12). SCHNEIERSON dagegen fand eine geringe Resistenzentwicklung bei Proteus vulgaris und Aerobacter aerogenes und eine auffallende bei Pyocyaneusbakterien (31).

Auch bei chronischen Harnwegsinfektionen, bei denen wegen Gewebs- und Organveränderungen keine endgültige Heilung erreicht werden kann, wird Furadantin über lange Zeit hinweg, bis zu 3 Jahren, ohne die Entwicklung von Nebenwirkungen mit Erfolg angewendet (10, 11, 19, 21).

Furoxon, wissenschaftliche Bezeichnung: Furazolidon (N-(5-Nitro-2-furfuryliden)-3-amino-2-oxazolidon) ist wegen seiner guten antibakteriellen Wirkung gegen gramnegative Bakterien, die insbesondere als Erreger von bakteriellen Dyspepsien und Enteritiden in Frage kommen, einerseits wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit und der damit im Zusammenhang stehenden schlechten Resorption aus dem Magen-Darmkanal andererseits besonders geeignet, gegen solche Erreger verwendet zu werden, die sich im Magen-Darmtrakt ansiedeln, aber nicht das Darmepithel bzw. die Kapillarwände durchwandern (32). Da die Wasserlöslichkeit des Furazolidon einen Flüssigkeitsspiegel bis zu 40 Gamma/ml ermöglicht und andererseits fast alle im Darmtrakt vorkommenden Keime gegen diese Wirkstoffkonzentration empfindlich sind, so kann Furazolidon eine ausgezeichnete antibakterielle Wirkung gegen die dort vorkommenden Erreger aus der Gruppe der Salmonellen, Shigellen und der coliformen Bakterien entwickeln (24, 29, 32). PONCE de LEON (27) beschreibt die erfolgreiche Anwendung von Furazolidon in 25 von 30 Fällen von fieberhaften Darminfekten bei Kindern im Alter von 2-7 Jahren. Übereinstimmend sind bei den Autoren die meisten gramnegativen Enteritiscolibakterien empfindlich, während Pseudomonas aeruginosa und Proteus resistent sind. (17, 22, 33)

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. MATERIAL UND METHODIK

Es war die Aufgabe gestellt, die Ergebnisse der Resistenzbestimmungen in vitro gegenüber Furacin, Furadantin und Furoxon auszuwerten. Die Keime, die im Max von Pettenkofer-Institut bakteriologisch untersucht wurden, stammen aus den Einsendungen Münchner Universitätskliniken, aus anderen Kliniken der Umgebung und aus der freien Praxis. Es handelt sich um die Befunde der Jahre 1959 bis einschließlich 1963. Sie wurden im Hemmhoftestverfahren untersucht. Für Furadantin und Furacin wurden Testblättchen der Firma BBL verwendet. Die Dosis der Testsubstanz pro Papierblättchen betrug:

Furadantin	100 mcg
Furacin	100 "
Furoxon	10 "

II. ERGEBNISSE

Es wurden in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963 insgesamt 26 467 Keime auf ihr Verhalten gegenüber den Nitrofuranen Furacin, Furadantin und Furoxon geprüft. Davon entfielen auf

Furacin	8 465 Keime,
Furadantin	11 235 Keime und
Furoxon	6 767 Keime.

1. Resistenzlage gegenüber Furacin:

In Tabelle I veranschaulichen wir die Resistenzlage von gram-negativen Keimen aus lokalen Wundinfektionen gegenüber Furacin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963.

Die Keime der Coligruppe sind fast in jedem Jahr zu 98 % empfindlich. Bei Klebsiella schwankt die Empfindlichkeit. Proteus vulgaris zeigt in den ersten Jahren eine Empfindlichkeit bis zu 95 %, während sie in den letzten beiden Jahren bis 72 % beträgt. Bei Proteus morganii und rettgeri sind es zu wenig Fälle, um eine Aussage machen zu können. Die Alkaligenes-Gruppe weist keine so hohe Empfindlichkeit auf. Hier sind im Laufe der 5 Jahre bei 70 empfindlichen Fällen 30 resistent. Bei der Pyocyaneus-Gruppe beträgt die Resistenz in den ersten Jahren 94,4 %, während sie in den letzten Jahren bis zu 97,3 % steigt. Beim

Diplococcus mucosus zeigt sich eine ziemlich große Resistenz der Keime. In den 5 Jahren sind bei 16 empfindlichen Keimen 11 mäßig empfindlich und 11 resistent.

Tabelle II macht die Resistenzlage von Staphylococcus aureus aus lokalen Wundinfektionen gegenüber Furacin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963 deutlich. Die einzelnen Keime sind aufgeteilt nach ihrer Resistenz gegenüber den verschiedenen Antibiotika. Es erweist sich, daß fast alle untersuchten Keime empfindlich gegenüber Furacin sind, ohne Anzeichen einer Resistenzentwicklung und unabhängig von ihrer Resistenz gegenüber Antibiotika und Sulfonamiden; auch mehrfach resistente Staphylococcen waren mit großer Regelmäßigkeit gegenüber Furacin empfindlich.

In Tabelle III zeigen wir die Resistenzlage von gram-positiven Keimarten aus lokalen Wundinfektionen gegenüber Furacin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963. Die Keime der Enterokokkengruppe haben eine gleichbleibende Empfindlichkeit, die zwischen 97 % und 98 % schwankt. Auch ß-häm. Streptokokken, vergrünende Streptokokken, Diplococcus pneumoniae und Staphylococcus albus sind fast ausschließlich empfindlich.

In Fig. I ist das Resistenzverhältnis von Escherichia coli, Enterokokken und Klebsiella, in Fig. II das von Proteus und Pseudomonas aeruginosa graphisch dargestellt.

2. Resistenzlage gegenüber Furadantin

In Tabelle IV ist die Resistenzlage von gram-negativen Keimarten aus Urinproben gegenüber Furadantin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963 zu sehen.

Die Keime der Escherichia coli-Gruppe zeigen eine gleichbleibende Empfindlichkeit, die zwischen 94 % und 98 % schwankt. Alle getesteten Keime der Escherichia freundii-Gruppe sind empfindlich. Die Keime der Klebsiellagruppe haben eine geringere Empfindlichkeit. Sie beträgt durchschnittlich nur 60 %. Die Empfindlichkeit bei Proteus vulgaris ist 1959 91 %, während sie 1963 nur 56,6 % ausmacht. Die Keime bei Proteus morganii sind alle empfindlich, während bei Proteus rettgeri kein empfindlicher Keim vorkommt. Die Alkaligenes-Gruppe weist in den 5 Jahren bei 78 empfindlichen Keimen 54 resistente auf. Sehr groß ist die Resistenz von Keimen der Pyocyaneus-Gruppe. Sie beträgt im allgemeinen 97 %. Bei Diplococcus mucosus-Keimen sind innerhalb der getesteten Zeitspanne 8 empfindliche bei 6 resistenten Keimen gefunden worden.

In Tabelle V ist die Resistenzlage von Staphylococcus aureus aus Urinproben gegenüber Furadantin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963 dargestellt. Die einzelnen Staphylococcus-aureus-Stämme sind nach ihrem Resistenzverhalten gegenüber einigen Antibiotica aufgeteilt. Sie sind fast 100 % empfindlich gegen Furadantin. Allerdings dürften Staphylococcus-aureus-Stämme im Urin nur in den seltensten Fällen eine pathogenetische Bedeutung besitzen. Sie müssen als Verunreinigung bei der Entnahme angesehen werden. Ihre Mehrfachresistenz gegenüber Antibiotika spricht für ihre Herkunft als Hospitalkeime.

Tabelle VI veranschaulicht die Resistenzlage von gram-positiven Keimarten aus Urinproben gegenüber Furadantin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963. Auch die Enterokokken sind fast 100 % empfindlich. Ebenso verhalten sich ß-häm. Streptokokken, vergrünende Streptokokken und Staphylococcus albus, deren pathogenetische Bedeutung in Urinproben allerdings fraglich ist.

In Fig. III ist das Resistenzverhältnis von Escherichia coli, Enterokokken und Klebsiella, in Fig. IV von Proteus und Pseudomonas aeruginosa graphisch dargestellt.

3. Resistenzlage gegenüber Furoxon

In Tabelle VII wird die Resistenzlage von gram-negativen Keimarten aus Stuhlproben gegenüber Furoxon gezeigt. Die Empfindlichkeit von Escherichia coli-Keimen schwankt in den einzelnen Jahren zwischen 99 % und 84 % mit abnehmender Tendenz. Hier handelt es sich regelmäßig um enteropathogene Colibakterien verschiedener Serotypen aus Stühlen von Säuglingen und Kleinkindern. Furoxonresistente Keime wurden besonders im Bereich einer Augsburger Kinderklinik gefunden (35). Die wenigen Escherichia freundii-Keime sind alle empfindlich. In der Klebsiella-Gruppe sind in den 5 Jahren bei 38 empfindlichen Keimen 2 resistent. Die Keime der Salmonella paratyphi B-Gruppe erweisen sich alle als empfindlich, während es bei der Salmonella typhi murium-Gruppe einige resistente Keime gibt. Shigella sonnei war fast regelmäßig empfindlich. Proteus vulgaris zeigt von 8 getesteten Keimen 6 empfindliche, 1 mäßig empfindlichen und einen resistenten Keim. Wie bei den beiden anderen Medikamenten, so ist auch bei Furoxon die Resistenz der Pyocyaneus-Gruppe sehr groß.

Tabelle VII macht die Resistenzlage von Staphylococcus aureus und Staphylococcus albus aus Stuhlproben gegenüber Furoxon von 1959 bis einschließlich 1963 deutlich.

Auch gegenüber Furoxon sind die Staphylococcus aureus-Keime fast ausschließlich empfindlich. Bei der Staphylococcus albus-Gruppe sind nur 2 Keime

getestet worden, und davon ist einer empfindlich und der andere resistent. Die Bedeutung von Staphylococcen im Stuhl ist für eine akute Gastro-enteritis oder Colitis recht groß; umso erfreulicher ist die gute Empfindlichkeit der Staphylococcen, deren Neigung zur Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika nur zu gut bekannt ist.

In Fig. V ist das Verhalten der Escherichia Coli-Gruppe gegenüber Furoxon graphisch dargestellt.

TABELLE I

Resistenzlage von gram-negativen Keimarten aus lokalen Wundinfektionen gegenüber Furacin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963.

		1959		1960		1961		1962		1963		Σ 59-63
Escherichia coli	E	36		119	98,4%	208	97,6%	409	98,8%	421	98,4%	1193
	ME			2	1,6%	4	1,9%	3	0,7%	4	0,9%	13
	R					1	0,5%	2	0,5%	3	0,7%	6
Escherichia freundii	E					1		1		3		5
	ME											
	R									1		1
Klebsiella	E	10		31		63	73,3%	121	84,6%	125	58,4%	350
	ME	2		1		18	20,9%	12	8,5%	57	26,6%	90
	R	6				5	5,8%	10	6,9%	32	15,0%	53
Proteus vulgaris	E	70	92,2%	105	93,7%	135	95,1%	167	85,2%	216	72,8%	693
	ME	3	3,9%	4	3,6%	5	3,5%	16	8,2%	61	20,5%	89
	R	3	3,9%	3	2,7%	2	1,4%	13	6,6%	20	6,7%	41
Proteus morganii	E	1								1		2
	ME											
	R											
Proteus rettgeri	E			2								2
	ME											
	R					1						1
Pseudomonas	E	3		3		5	4,8%	4	2,4%	5	2,0%	20
aeruginosa	ME	1		1						2	0,7%	4
	R	67		69		98	95,2%	160	97,6%	244	97,3%	638
Alkaligenes	E	4		6		20		20		20		70
	ME	2		1		3		2		1		9
	R	1		1		4		4		20		30
Diplococcus mucosus	E	4		5		4		3				16
	ME	1				2				8		11
	R	1		3		1		3		3		11

E = empfindlich ME = mäßig empfindlich R = resistent

TABELLE II

Resistenzlage von Staphylococcus aureus aus lokalen Wundinfektionen gegenüber Furacin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963.

		1959	1960	1961	1962	1963	Σ 59-63
Staphylococcus	E	68	118	320	377	501	1384
aureus	ME					1	1
S. au. voll empfindlich	R						
S. au. resistent geg. P.	E	35	82	106	156	190	569
	ME						
	R					2	2
S. au. resistent geg. PS	E	13	34	58	75	77	257
	ME				1	1	2
	R						
S. au. resistent geg. PST	E	11	56	81	131	163	442
	ME						
	R						
S. au. resistent geg. PSTC	E	6	30	25	47	59	167
	ME						
	R						
S. au. resistent geg. PSTE	E	6	8	20	37	44	115
	ME					1	1
	R					1	1
S. au. resistent geg. andere	E	27	102	231	330	350	1040
	ME			1		2	3
	R					1	1

P = Penicillin
S = Streptomycin
T = Tetracycline
C = Chloramphenicol
E = Erythromycin

E = empfindlich
ME = mäßig empfindlich
R = resistent

TABELLE III

Resistenzlage von gram-positiven Keimarten aus lokalen Wundinfektionen gegenüber Furacin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963.

		1959		1960		1961		1962		1963		Σ 59-63
Enterokokken	E	70	98,6%	101	98,0%	141	97,2%	245	98,8%	324	97,0%	881
	ME			1	1,0%	4	2,8%	3	1,2%	4	1,2%	12
	R	1	1,4%	1	1,0%					6	1,8%	8
ß-häm Streptokokken	E	2		1		2		36		78		119
	ME							2		2		4
	R									1		1
vergrün. Streptok.	E	1				1		7		9		18
	ME											
	R									3		3
Diplococcus pneumoniae	E	1						8		4		13
	ME											
	R											
Staphylococcus albus	E	2		3		5		9		51		70
	ME											
	R									1		1

E = empfindlich
ME = mäßig empfindlich
R = resistent

TABELLE IV

Resistenzlage von gram-negativen Keimarten aus Urinproben gegenüber Furadantin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963.

		1959		1960		1961		1962		1963		Σ 59-63
Escherichia coli	E	413	94,7%	495	97,8%	655	98,0%	829	98,7%	1057	95,7%	3449
	ME	14	3,0%	6	1,2%	9	1,4%	3	0,3%	28	2,5%	60
	R	10	2,3%	5	1,0%	4	0,6%	8	1,0%	21	1,8%	48
Escherichia freundii	E	2				2		1		1		6
	ME											
	R											
Klebsiella	E	63	65,0%	65	74,7%	125	58,8%	153	66,5%	205	50,3%	613
	ME	19	19,5%	10	11,5%	35	16,4%	40	17,4%	108	26,4%	213
	R	15	15,5%	12	13,8%	53	25,8%	37	16,1%	95	23,3%	212
Proteus vulgaris	E	180	91,0%	188	92,2%	271	81,4%	318	78,6%	303	56,6%	1260
	ME	17	8,5%	8	3,9%	41	12,3%	61	15,0%	199	37,2%	326
	R	1	0,5%	8	3,9%	21	6,3%	26	6,4%	33	6,2%	89
Proteus morganii	E	1		1		1		1				4
	ME											
	R											
Proteus rettgeri	E							1				1
	ME							1				4
	R	2		1								
Alkaligenes	E	21		6		32		5		14	26,5%	78
	ME	4		1		5		1		11	20,7%	22
	R	3		7		9		7		28	52,8%	54
Pseudomonas aeruginosa (Bact. pyocyaneum)	E			6		2	1,9%	3	2,3%	3	1,8%	14
	ME					1	0,9%			2	1,2%	3
	R	73		47		102	97,2%	128	97,7%	161	97,0%	511
Diplococcus mucosus	E	2		1		3		1		1		8
	ME							1				1
	R	3		1		2						6

E = empfindlich ME = mäßig empfindlich R = resistent

TABELLE V

Resistenzlage von Staphylococcus aureus aus Urinproben gegenüber Furadantin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963.

		1959	1960	1961	1962	1963	Σ 59-63
Staphylococcus aureus	E	22	25	60	71	55	233
	ME						
S. au. voll empfindl.	R					1	1
S. au. resistent geg. P	E	5	11	15	20	20	71
	ME			1	1		2
	R						
S. au. resistent geg. PS	E	4	5	4	12	9	34
	ME						
	R						
S. au. resistent geg. PST	E	11	13	12	23	17	76
	ME						
	R						
S. au. resistent geg. PSTC	E	3	7	13	16	10	49
	ME						
	R						
S. au. resistent geg. PSTE	E	3	6	3	5	6	23
	ME						
	R						
S. au. resistent geg. andere	E	8	18	59	72	50	207
	ME			1			1
	R			1			1

P = Penicillin
S = Streptomycin
T = Tetracycline
C = Chloramphenicol
E = Erythromycin

E = empfindlich
ME = mäßig empfindlich
R = resistent

TABELLE VI

Resistenzlage von gram-positiven Keimarten aus Urinproben gegenüber Furadantin in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963.

		1959		1960		1961		1962		1963		Σ 59-63
Enterokokken	E	415	98,9%	417	99,8%	706	100 %	831	99,8%	1070	99,5%	3439
	ME	1	0,2%									1
	R	4	0,9%	1	0,2%			2	0,2%	6	0,5%	13
ß-häm. Streptokokk.	E			1				1				2
	ME											
	R											
vergrün. Streptok.	E					4				1		5
	ME											
	R											
Staphylococcus albus	E	20		8		10		9		45		92
	ME											
	R							1				1

E = empfindlich

ME = mäßig empfindlich

R = resistent

TABELLE VII

Resistenzlage von gram-negativen Keimarten aus Stuhlproben gegenüber Furoxon in den Jahren 1959 bis einschließlich 1963.

		1959		1960		1961		1962		1963		Σ 59-63
Escherichia coli	E	346	99,6%	1709	99,1%	1479	94,9%	1547	96,6%	1010	84,5%	6091
	ME	1	0,2%	1	0,5%	4	0,3%	4	0,2%	16	1,4%	26
	R	1	0,2%	7	0,4%	76	4,8%	52	3,2%	169	14,1%	305
Escherichia freundii	E			2		2						4
	ME											
	R											
Klebsiella	E	1		14		4		9		10		38
	ME											
	R			1						1		2
Salmonella paratyphi B	E			2		1		9		6		18
	ME											
	R											
Salm. typhimurium	E			2		1		17		11		31
	ME					2						2
	R							1		1		2
Shigella sonnei	E	2		4		4		4		6		20
	ME					1						1
	R											
Proteus vulgaris	E			2		1		1		2		6
	ME					1						1
	R							1				1
Pseudomonas aeruginosa (Bact. pyocyaneum)	E			2				1		1		4
	ME					1						1
	R			10		7		12		10		39

E = empfindlich ME = mäßig empfindlich R = resistent

TABELLE VIII

Resistenzlage von Staphylococcus aureus und Staphylococcus albus aus Stuhlproben gegenüber Furoxon von 1959 bis einschließlich 1963.

		1959	1960	1961	1962	1963	Σ 59-63
Staphylococcus aureus	E		3	4	11	12	30
S. au. voll empfindl.	ME						
	R						
S. au. resistent geg.	E		2	2	7	10	21
P	ME						
	R						
S. au. resistent geg.	E		1	3	2	4	10
PS	ME						
	R						
S. au. resistent geg.	E		4	2	2	7	15
PST	ME						
	R			1			1
S. au. resistent geg.	E		3	4	5	2	14
PSTC	ME						
	R						
S. au. resistent geg.	E		1	3	2	1	7
PSTE	ME						
	R						
S. au. resistent geg.	E		8	26	27	13	74
andere	ME						
	R						
Staphylococcus albus	E		1				1
	ME						
	R					1	1

P = Penicillin
S = Streptomycin
T = Tetracycline
C = Chloramphenicol
E = Erythromycin

E = empfindlich
ME = mäßig empfindlich
R = resistent

Fig. I
Fc (Lokal)

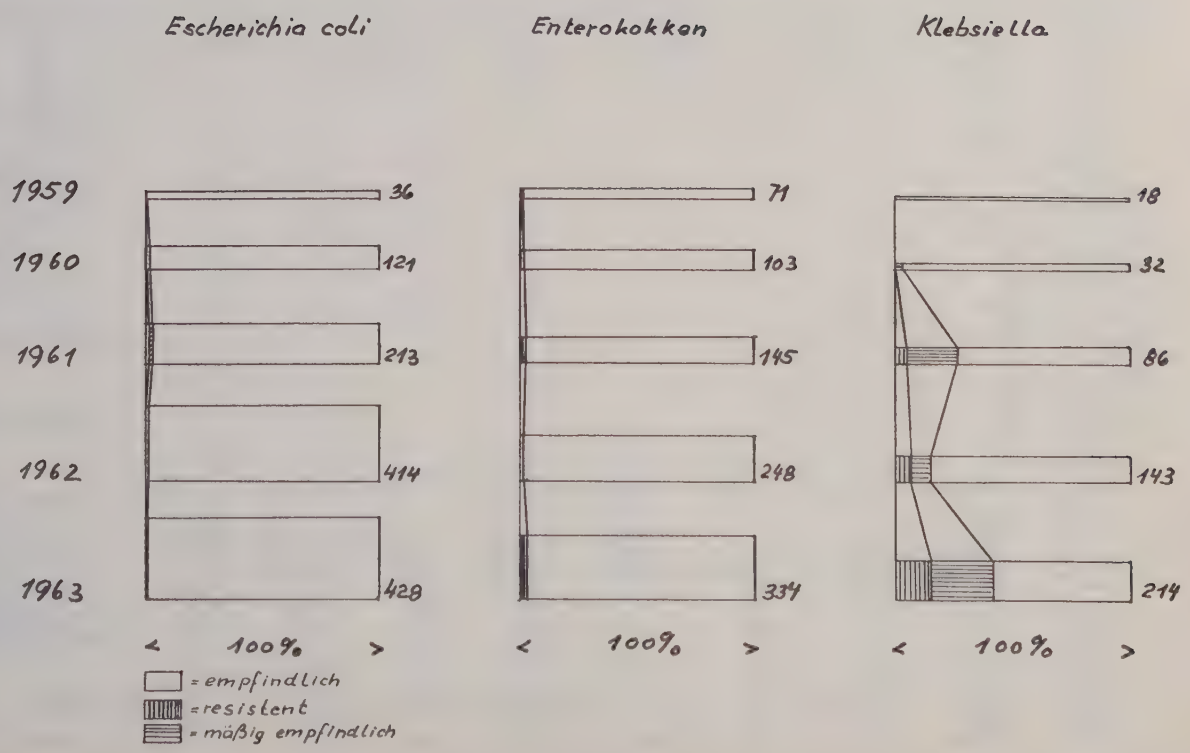


Fig. II

Fc (Lokal)

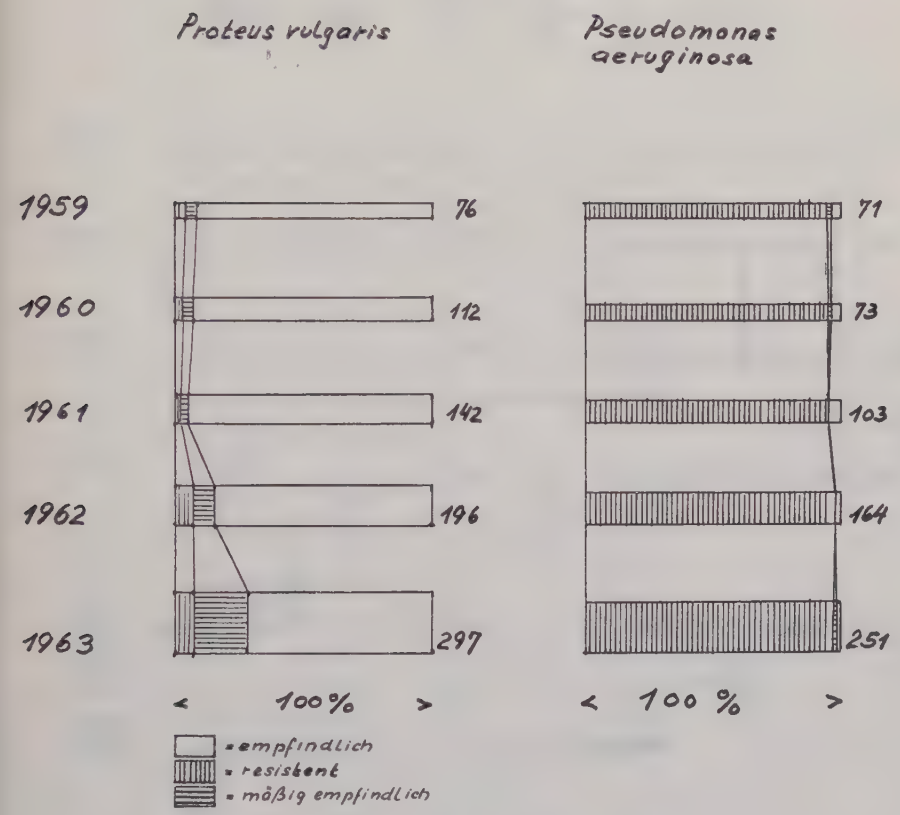


Fig. III

Fd (Urin)

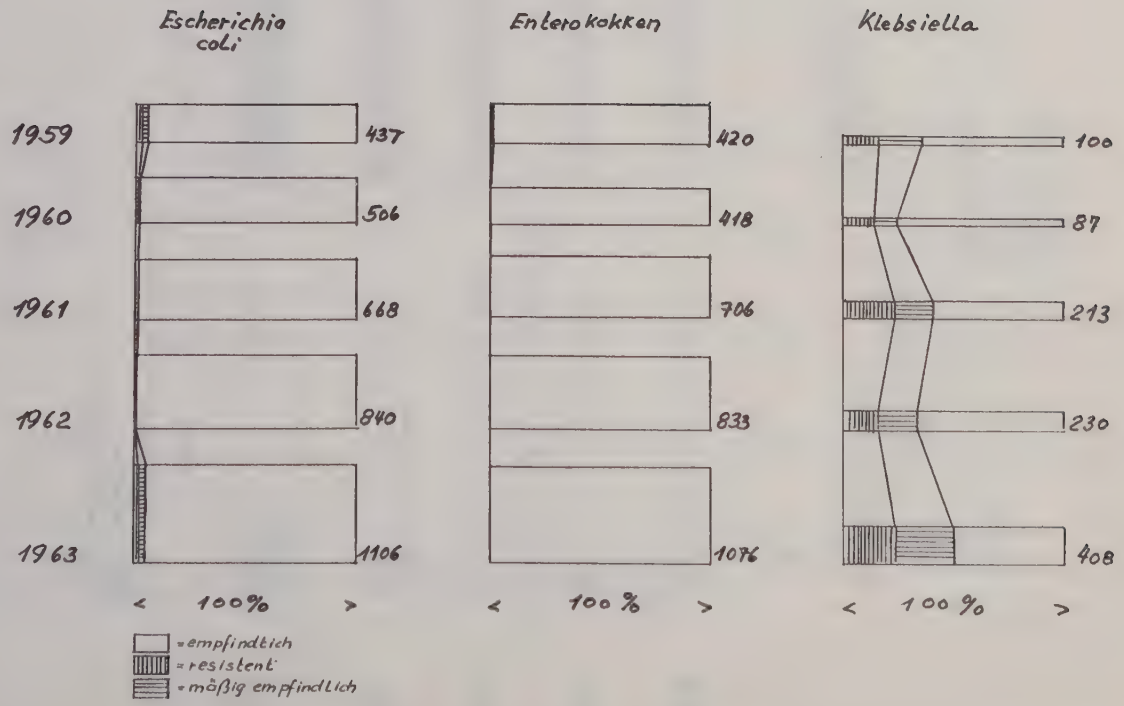


Fig. IV
Fd (Urin)

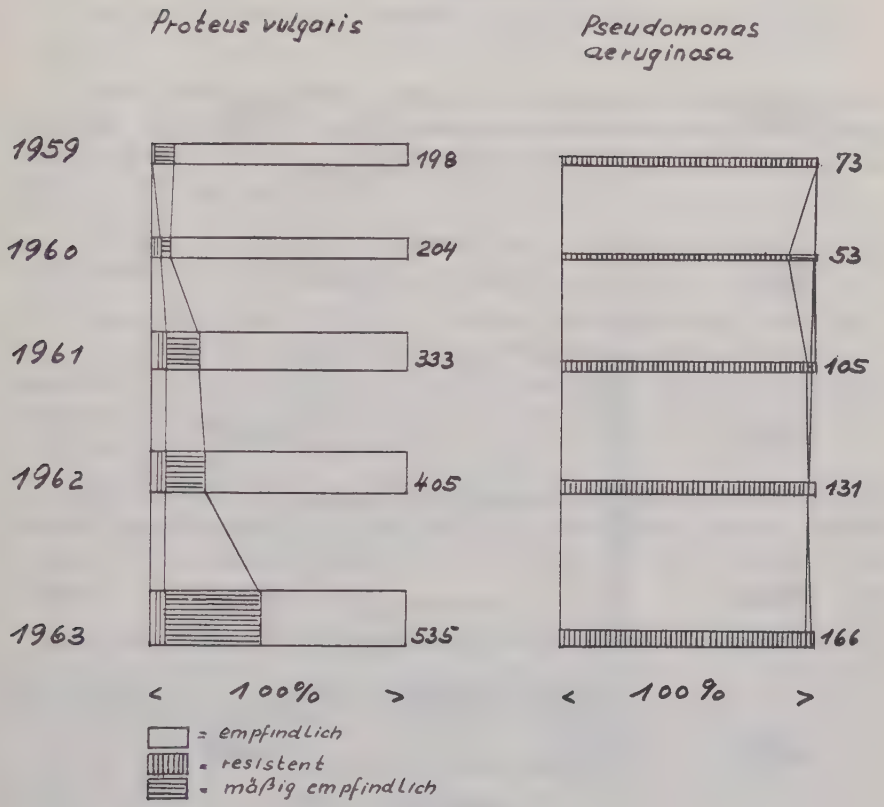
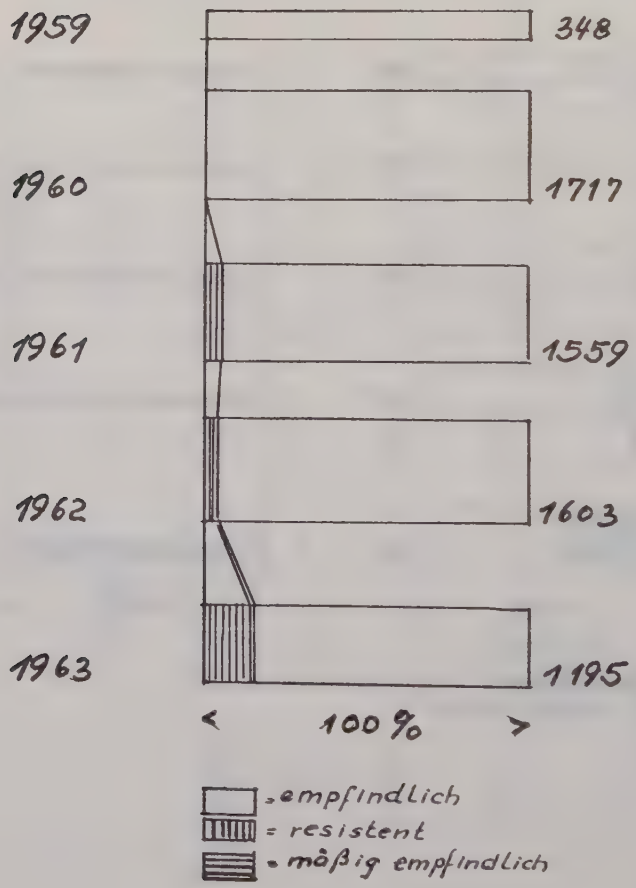


Fig. II
Fx (Stuhl)

Escherichia coli



D. DISKUSSION

Ob und inwieweit nun eine Resistenzentwicklung beobachtet werden kann, ist am besten anhand von graphischen Darstellungen zu zeigen. Es wurde nur dort eine Zeichnung angefertigt, wo die Zahl der Fälle eine einigermaßen gültige Aussage zuläßt.

Furacin:

In der Literatur wurde eine Resistenzsteigerung gegenüber Furacin verneint (17).

Zu den gleichen Ergebnissen führen die vorliegenden Auswertungen bei der Coligruppe, Enterokokken, Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa. Die letzte Gruppe bleibt in den 5 Jahren gleichbleibend fast 100 % resistent (siehe Fig. I und II und Tab. I bis III).

Betrachtet man die graphische Darstellung, so ist eine Resistenzentwicklung festzustellen bei der Klebsiella- und der Proteus-Gruppe.

Die graphische Darstellung der Klebsiella-Gruppe zeigt keine stete Kurve. Betrachtet man besonders den Verlauf von 1961 bis 1963, so ist doch eine Empfindlichkeitsabnahme von ca. 20 % festzustellen. Bei der statistischen Auswertung zeigte es sich, daß eine Resistenzsteigerung gegenüber Furacin zu verzeichnen ist.

Es wurden die Jahre 1961 und 1963 verglichen, in denen im ersten Jahre 63 empfindliche Fälle und 23 resistente und mäßig empfindliche auftraten, während im Jahre 1963 125 empfindliche Fälle und 89 resistente und mäßig empfindliche vorkamen.

Die statistischen Berechnungen wurden nach PEARSON durchgeführt.

$$x^2 = \frac{N\,(ad - bc)^2}{(a+b)\,(c+d)\,(a+c)\,b+d)} = \frac{300\,(2732)^2}{188 \cdot 112 \cdot 86 \cdot 214} = 5{,}783$$

$P < 0{,}02$

Danach ist der Zusammenhang statistisch gesichert.

Die Proteusgruppe zeigt eine stete Empfindlichkeitsabnahme. Sie fällt von 92,2 % im Jahre 1959 bis auf 72,8 % im Jahre 1963. Bei der statistischen Auswertung zeigte es sich, daß eine Resistenzsteigerung gegenüber Furacin vorhanden war. Es wurden die Jahre 1959 und 1963 miteinander verglichen.

1959 betrug die Anzahl der empfindlichen Fälle 70 und die der mäßig empfindlichen und resistenten zusammen 6. Im Jahre 1963 waren es 216 empfindliche und 81 mäßig empfindliche und resistente Fälle.

Die statistische Berechnung nach PEARSON ergab folgendes:

$$x^2 = \frac{N\ (ad - bc)^2}{(a+b)\ (c+d)\ (a+c)\ (b+d)} = \frac{373\ (4374)^2}{286 \cdot 87 \cdot 76 \cdot 297} = 12,706$$

$P < 0,001$

Die Resistenzsteigerung gegenüber Furacin ist stark gesichert.

Die gleiche statistische Berechnung wurde auch für Pseudomonas aeruginosa durchgeführt. Auch hier wurden die Jahre 1959 und 1963 verglichen.

Die folgende statistische Berechnung nach PEARSON ergab, daß hier eine Resistenzsteigerung gegenüber Furacin statistisch nicht gesichert ist.

$$x^2 = \frac{N\ (ad - bc)^2}{(a+b)\ (c+d)\ (a+c)\ (b+d)} = \frac{322\ (398)^2}{8 \cdot 314 \cdot 71 \cdot 251} = 1,139$$

$P < 0,3$

Die Anzahl der Fälle der anderen Bakterienstämme, die noch in die Auswertungen einbezogen wurden, sind so gering, daß hier eine Aussage in Bezug auf eine Entwicklung nicht möglich ist. Es kann lediglich anhand der Tabellen ihre vorwiegende Resistenz bzw. Empfindlichkeit festgestellt werden.

Furadantin:

Eine Resistenzentwicklung gegenüber Furadantin wird von den meisten Autoren verneint (12, 17, 28). SCHNEIERSON ist der gleichen Meinung betreffend E. coli, Staph. aureus und Staph. albus. Eine geringe Steigerung sieht er bei Proteus vulgaris und Aerobacter aerogenes und eine deutlich erkennbare bei Pseudomonas aeruginosa (31).

In unserem Material von 1959 bis 1963 ist eine Resistenzsteigerung nicht zu beobachten bei Staph. aureus, Escherichia coli, Enterokokken und Pseudomonas aeruginosa. Letztere Gruppe bleibt in allen Jahren fast 100 % resistent.

Eine geringe Zunahme ist zu sehen bei der Klebsiella-Gruppe und eine deutlich sichtbare bei Proteus vulgaris (siehe Fig. III und IV). Obgleich bei der Klebsiella-Gruppe keine stetige Resistenzzunahme zu beobachten ist, son-

dern Empfindlichkeit und Resistenz in den einzelnen Jahren einem starken Wechsel unterworfen sind, so zeigt doch der Vergleich des Jahres 1959 mit dem Jahre 1963 einen Anstieg der Resistenz von 15,5 % auf 23,3 % (siehe Tab. IV).

1959 gab es 63 empfindliche und 34 resistente und mäßig empfindliche Fälle, während es 1963 205 empfindliche und 203 resistente und mäßig empfindliche Fälle waren. Die Berechnung nach PEARSON ergab eine statistisch gesicherte Resistenzzunahme gegenüber Furadantin.

$$x^2 = \frac{N\,(ad - bc)^2}{(a+b)\,(c+d)\,(a+c)\,(b+d)} = \frac{505\,(5819)^2}{268 \cdot 237 \cdot 97 \cdot 408} = 6,7354$$

$P < 0,01$

Bei der Proteus-Gruppe ist die Empfindlichkeitsabnahme stetig. Sie fällt von 91,0 % im Jahre 1959 bis auf 56,6 % im Jahre 1963 (siehe Tab. IV und Fig. IV).

Bei der statistischen Berechnung nach PEARSON zeigte es sich, daß dieses Verhalten gegenüber Furadantin statistisch stark gesichert ist.

Es wurden die Jahre 1959 und 1963 verglichen. 1959 gab es 180 empfindliche und 18 resistente und mäßig empfindliche Fälle, während 1963 303 empfindliche und 232 resistente und mäßig empfindliche Fälle zu verzeichnen waren.

$$x^2 = \frac{N\,(ad - bc)^2}{(a+b)\,(c+d)\,(a+c)\,(b+d)} = \frac{733\,(36306)^2}{483 \cdot 250 \cdot 198 \cdot 535} = 75,535$$

$P < 0,001$

Bei den vorangegangenen Bakteriengruppen ist die Anzahl der untersuchten Fälle so groß, daß eine einigermaßen sichere Aussage möglich ist. Bei allen anderen Bakteriengruppen sind die Zahlen so klein, daß auch keine graphische Darstellung möglich war. Ebenso erübrigt sich eine graphische Darstellung bei Staphylococcus aureus, da hier wegen der fast 100 %igen Empfindlichkeit aller Gruppen (siehe Tab. V) in den 5 Jahren keine Entwicklung festzustellen ist.

Furoxon:

Bei dem Verhalten gegenüber Furoxon ist allein die Coligruppe auf Grund der 6 422 untersuchten Fälle interessant. In der Literatur findet man die Meinung, daß die Zahl der resistent gewordenen Colibakterien bisher gering geblieben ist (17).

Von den Jahren 1959 bis 1962 betrug die Empfindlichkeit wenigstens 94,4 %. Nur im Jahre 1963 ist ein Rückgang auf 84,5 % festzustellen (siehe Tab. VII und Fig. V).

Die statistische Berechnung nach PEARSON ergab, daß eine Resistenzsteigerung gegenüber Furoxon stark gesichert ist. Es wurden die Jahre 1959 und 1963 verglichen. 1959 betrug die Anzahl der empfindlichen Fälle 346 und die der resistenten und mäßig empfindlichen zusammen 2. 1963 dagegen waren es 1010 empfindliche und 185 resistente und mäßig empfindliche Fälle.

$$x^2 = \frac{N\,(ad - bc)^2}{(a+b)\,(c+d)\,(a+c)\,(b+d)} = \frac{1543\,(61990)^2}{1356 \cdot 187 \cdot 348 \cdot 1195} = 56{,}229$$

$P < 0{,}001$

Danach ist die Aussage statistisch stark gesichert.

Bei allen anderen Bakterienstämmen ist entweder, wie bei Staphylococcus aureus, fast 100 %ige Empfindlichkeit festzustellen, oder aber die Zahl der Fälle ist so gering, daß keine Aussage in Bezug auf eine Entwicklung möglich ist.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Übersicht über Verhalten und Anwendungsmöglichkeit der Nitrofuranderivate Furacin, Furadantin und Furoxon wurde ihre Wirkung hinsichtlich einer möglichen Resistenzzunahme bei einigen wichtigen Bakterienarten in einem Zeitraum von 5 Jahren untersucht.

Furacin verursachte keine Resistenzsteigerung bei der Coligruppe, den Enterokokken, bei der Staphylococcus aureus- und der Pseudomonas aeruginosa-Gruppe.

Eine statistisch gesicherte Resistenzzunahme ist zu verzeichnen bei der Klebsiella- und bei der Proteusgruppe.

Gegenüber Furadantin ist eine Resistenzsteigerung nicht zu beobachten bei Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Enterokokken und Pseudomonas aeruginosa.

Die Klebsiellagruppe zeigt hier eine statistisch gesicherte Resistenzzunahme, ebenso wie die Proteusgruppe, bei der diese Entwicklung statistisch stark gesichert ist.

Furoxon ruft keine Veränderung in der gleichbleibenden Empfindlichkeit des Staphylococcus aureus hervor. Dagegen ist die Resistenzzunahme der Coligruppe statistisch stark gesichert.

F. LITERATUR

(1) BERGER, U.: Zur therapeutischen Verwendbarkeit des 5-Nitro-2-furaldehydsemicarbazon (Furacin) in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Schweizerische Monatsschrift f. Zahnheilkde. Bd. 68, 1958, Heft 9.

(2) BERGER, U.: Experimentelle Grundlagen zur Behandlung von Streptokokkeninfektionen mit Nitrofurazon, Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. 174. S. 175-183 (1959)

(3) BURGER, G.: Zur Therapie der Ulcra cruris mit einem neuen synthetischen Chemotherapeuticum. Medizinische Nr. 17: 628-629 (1954)

(4) DODD, M.C. und STILLMAN, W.B.: J. Pharm. Exp. Ther. 82 (1944) 11

(5) DÖBEREINER, J.W.: Annals 3 (1832) 141

(6) ELSCHNIG, H.: Über ein neues lokales Chemotherapeutikum in der Ophtalmologie. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 355-358, 3. Heft, 125 Bd, 1954

(7) FROITZHEIM, G.: Die Lokalbehandlung bakterieller Dermatosen mit Furacin. Medizinische Nr. 35: 1475-1477 (1955)

(8) GILMANN, H. und WRIGHT, G.F.: J. Am. Chem. Soc. 52 (1930) 2550

(9) GÜLSDORFF, E.F.: Über die Wirkung eines neuen lokalen Chemotherapeutikums bei Wundinfektionen (Furacinsalbe), Therapie der Gegenwart, 267, Heft 7, VII. 1954.

(10) JAWETZ, E., HOPPER, J., SMITH, D.: Nitrofurantoin in Chronic Urinary Tract Infection. A.M.A. Arch. Int. Med. S. 549-57 (1957)

(11) JOHNSON, S.H. and MARSHALL, M.JR.: Prophylactic Treatment of Chronic Urinary Tract Infection with Nitrofurantoin: One to five year followup Studies. The Journal of Urology, Vol. 82, No. 1, July 1959

(12) KÄHLER, H.J.: Die Therapie des Harninfektes mit Furadantin. Die Medizinische Nr. 14, 482-486 (1957)

(13) KIPPAX, P.W.: The sensitivity of Proteus to Nitrofurantoin in vitro. J. clin. Path. (1957), 10,197

(14) KRAUSE, G.: Zur Behandlung vorwiegend oberflächlich gelegener entzündlicher Augenerkrankungen. Medizinische Nr. 24, 975 (1956)

(15) LINZENMEIER, G.: Bakteriologische Probleme der Antibiotika-Therapie. Medizinische Nr. 11 und 12 (1957)

(16) LINZENMEIER, G., FREISLEDERER, W., APAK, S. und METZ, H.: Bakteriologische und therapeutische Beobachtungen bei Säuglingsdyspepsien, verursacht durch klassische und neue Serotypen von E. coli. Münchner med. Wschr. 29: 1398-1403 (1961)

(17) LINZENMEIER, G.: In-vitro-Versuche mit verschiedenen Nitrofuranen. II. Int. Symp. Chemotherapie. Neapel 1961; VI, pp. 10-16 (1963)

(18) LINZENMEIER, G.: Bakteriologie der Infektionen der ableitenden Harnwege. Probleme der Diagnostik und Chemotherapie.
Wildunger Hefte, 11. Jahrg. Bd. III, 225-242 (1965)

(19) LIPPMANN, R.W., WROBEL, Ch.J., REES, R. and HOYT, R.: A Theory Concerning Recurrence of Urinary Infection: Prolonged Administration of Nitrofurantoin for Prevention. The Journal of Urology, Vol. 80, No. 1, July 1958

(20) MARQUIS, R.: Compt. rend. 132 (1901) 132

(21) MARSHALL, M., Jr.: Management of chronic Urinary Tract Infections in Children. Journal of the Kentycky State Medial Association, Jan. 1961

(22) MINTZ, A.A.: The Effect of Furazolidone on the Intestinal Flora of Infants and Children. Antibiotic Medicine and Clinical Therapy. Vol. VII. No. 8 (1960) 481-485

(23) MUSSGNUG, G.: Furacin, ein neues Prinzip zur Wundbehandlung. Zentralblatt für Chirurgie, 80. Jahrgang 1955, Heft 44

(24) MUSGRAVE, M.E. and ARM, H.G.: The Evaluation of Furazolidone in the Treatment of Shigellosis. Antibiotic Medicine, Vol. VII No. 1, (1960) 17-21

(25) NAUMANN, P.: Die Furadantin-Therapie der Harnwegsinfektion aus bakteriologischer Sicht. Medizinische Nr. 4: 164-168 (1958)

(26) OSSEN, H.O.: Über die Behandlung verschiedener Ohrenerkrankungen mit Furacin-Otalgicum, Medizinische Nr. 26: 927 (1954)

(27) PONCE DE LEON E.: Furazolidone (Furoxone) in the Treatment of the Acute Bacterial Diarrheal Syndrome. Antibiotic Medicine 4 (1957) 816

(28) RECKENDORF, H.K., CASTRINGIUS, R. und SPINGLER, H.: Die pharmakodynamischen Grundlagen der oralen und parenteralen Furadantin-Therapie in der Klinik. Die Medizinische Nr. 15, 13. April 1963

(29) ROGERS, G.S. and BELLOFF, G.B. and PAUL, M.F. and YURCHENCO, J.A. and GEVER, G.: Furazolidone, A new Antimicrobial Nitrofuran Antibiotics and Chemotherapy, Vol. VI, No. 3 (1956) 231-242

(30) SCHNEIERSON, S.St.: Bacterial Sensitivity to Nitrofurantoin. Antibiotics and Chemotherapy Vol. VI No. 3, 214, March 1956, 212-214

(31) SCHNEIERSON, S.St.: 1959 Bacterial Susceptibility to Nitrofurantoin as Compared to 1953 to 1955 Antibiotics and Chemotherapy Vol. X No. 12, December, 1960, 747-752

(32) THOMSEN, J.: Über die antimikrobiellen Eigenschaften einiger Nitrofurane. Die Therapie d. Monats 355, 9./1959

(33) YURCHENCO, J.A. and YURCHENCO, M.C. und PIEPOLI, C.R.:
Antimicrobial Properties of Furoxone.
Antibiotics and Chemotherapy Vol. III. (1953)
1035-1039

Mein Dank gilt dem Vorstand des Max v. Pettenkofer-institutes für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München, Herrn Professor Dr. Dr. H. EYER, der mir die Durchführung der Arbeit am Institut ermöglichte.

Herrn Professor Dr. G. LINZENMEIER möchte ich besonders herzlich für die Themenstellung sowie seine hilfreiche Unterstützung danken.

LEBENSLAUF

Am 26. September 1936 wurde ich als Tochter des Kieferchirurgen Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. Heribert Hofrath und seiner Ehefrau, der Zahnärztin Dr. Maria Hofrath, geb. Wittich in Düsseldorf geboren. Im Februar 1957 legte ich die Reifeprüfung in dem neusprachlichen Mädchengymnasium in Neuß/Rh. ab und begann im Sommer des gleichen Jahres das Studium der Zahnmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Nach drei Semestern setzte ich die Ausbildung in der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen fort und bestand hier am 10. Mai 1960 die zahnärztliche Vorprüfung. Dann schrieb ich mich wieder an der Universität in München ein und legte hier am 30. Oktober 1964 die zahnärztliche Prüfung ab. Ich bin seit Juni 1960 verheiratet und, da ich im Jahre 1964 einen Sohn bekam, augenblicklich Hausfrau.